

氏 名	中 澤 一 憲	
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)	
学 位 番 号	第 4390 号	
学位授与年月日	平成 15 年 3 月 31 日	
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者	
学 位 論 文 名	Keratinocyte Growth Factor Produced by Gastric Fibroblasts Specifically Stimulates Proliferation of Cancer Cells from Scirrhus Gastric Carcinoma (胃線維芽細胞の産生する KGF によるスキルス胃癌細胞の増殖作用)	
論文審査委員	主 査 教 授 平 川 弘 聖	副主査 教 授 福 島 昭 治
	副主査 教 授 荒 川 哲 男	

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】我々は、以前よりスキルス胃癌の急速広範な増殖進展には胃の間質細胞である周囲の線維芽細胞から産生されている因子が関与していることを報告してきた。今回、この未知なる因子について検討した

【方法】スキルス胃癌細胞株、高分化型胃癌細胞株、種々の臓器より樹立した線維芽細胞株を用いた。1) スキルス胃癌細胞に線維芽細胞の上清を添加し、増殖への影響を検討。2) KGF (Keratinocyte Growth Factor) をスキルス胃癌細胞、高分化型胃癌細胞に添加し、増殖への影響を検討。3) スキルス胃癌細胞に線維芽細胞の上清と KGF の中和抗体を添加し、胃線維芽細胞による増殖作用への抑制効果を検討。4) RT-PCR、ELISA、Western blotting にて KGF の発現を検討。5) RT-PCR にて KGFR (KGF receptor) の発現を検討した。

【結果】1) 胃線維芽細胞によりスキルス胃癌細胞は増殖促進を認めた。2) KGF の添加により高分化型胃癌細胞には影響を認めなかったが、一方、スキルス胃癌細胞は増殖促進を認めた。3) KGF の中和抗体添加によりスキルス胃癌細胞の胃線維芽細胞による増殖促進作用は抑制された。4) mRNA、蛋白レベルにて KGF の発現は、胃癌細胞に認めず、線維芽細胞の中でも胃由来の線維芽細胞に高発現していた。5) KGFR は、線維芽細胞に認めず、高分化型胃癌細胞よりスキルス胃癌細胞に高発現していた。

【結語】スキルス胃癌の増殖進展に関与する胃線維芽細胞から産生されている増殖因子は、KGF である。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

スキルス胃癌の特徴として、線維性間質組織の増生を伴った急速広範な増殖進展があげられる。この増殖進展には胃の間質細胞である線維芽細胞から産生される蛋白が関与していることが報告されているが、その詳細はいまだ明らかにされていない。本研究は、この増殖促進因子を分子生物学的に同定したものである。

方法は、スキルス胃癌細胞株、高分化型胃癌細胞株、種々の臓器由来の線維芽細胞株を用い、1) 線維芽細胞の培養上清添加によるスキルス胃癌細胞の増殖促進作用 2) keratinocyte growth factor (KGF) のスキルス胃癌細胞、高分化型胃癌細胞への増殖促進作用 3) 胃線維芽細胞による増殖作用に対する抗 KGF 中和抗体の抑制効果 4) 胃線維芽細胞における KGF 発現と胃癌細胞における KGFR (KGF receptor) の発現を検討している。

その結果、1) 胃線維芽細胞のみスキルス胃癌細胞の増殖促進作用を示した。2) KGF はスキルス胃癌細胞の増殖促進作用を示したが、高分化型胃癌細胞の増殖には影響を与えなかった。3) 胃線維芽細胞によるスキルス胃癌細胞の増殖促進作用は、抗 KGF 中和抗体により抑制された。4) KGF は、胃線維芽細胞に高発現していたが、胃癌細胞には認められなかった。KGFR はスキルス胃癌細胞に高発現していたが、胃線維芽細胞には認められなかった。以上より、スキルス胃癌の増殖進展において胃線維芽細胞の産生する KGF が、パラクライン的にスキルス胃癌細胞

胞の増殖を促進させることが明らかになった。

本論文はスキルス胃癌細胞の増殖促進因子をはじめて同定したものであり、スキルス胃癌の病態解明と新たな治療法の開発に寄与するものと考えられる。従って、本研究は博士（医学）の学位を授与されるに値するものと判定された。